

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-217694

(43)Date of publication of application : 27.08.1996

(51)Int.Cl.

A61K 45/00
A61K 31/415
A61K 31/435
A61K 31/505
A61K 31/55
A61K 47/10

(21)Application number : 07-044908

(71)Applicant : POLA CHEM IND INC

(22)Date of filing : 09.02.1995

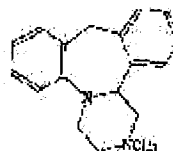
(72)Inventor : ENDO MASAYUKI
SAGIYA HIROMICHI
SATO MASAHIRO
ISO TOSHIAKI
FUNAYAMA NOBUO
HIYAMA NAOKI
UMEDA MINAKO

(54) ANTI-ITCHING SKIN PREPARATION FOR EXTERNAL USE

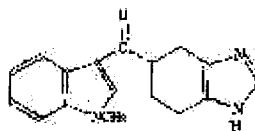
(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the subject skin preparation for external use useful for treating pruritus such as atopic dermatitis, containing a specific antagonist and an alcohol having short chain length.

CONSTITUTION: The skin preparation for external use contains (A) preferably 0.01-1wt.% antagonist of 5-hydroxytryptamine and (B) preferably 1-90wt.% one or more of alcohols having short chain length (preferably ethanol, isopropanol or n-propanol). 1,2,3,4,10,14b-Hexahydro-2-methyldibenzo[c,f] pyrazino[1,2-a]azepine of formula I, 1-methylindol-3-yl-carbonyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzimidazole of formula II or 1-methyl-N-(endo-9-methyl-9-azabicyclo[3,3,1]non-3-yl)-H-indole-carboxamide of formula III can be used as the component A.



I



II



III

* NOTICES *

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.**** shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

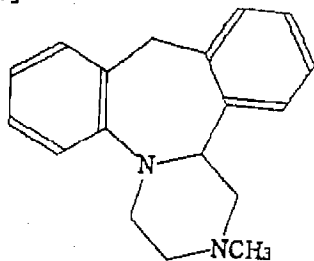
CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1]Skin external preparations containing one or more sorts of a 5-hydroxytryptamine antagonist and low chain length alcohol for an itch therapy.

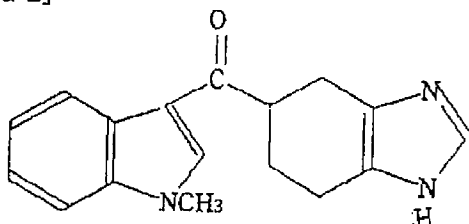
[Claim 2]A 5-hydroxytryptamine antagonist 1,2,3,4,10,14b-hexahydro 2-methyldi benzo[c,f]pyrazino [1 and 2-a] azepine (the 5HT antagonist 1, the structural formula 1), 1-methylindole 3-yl-carbonyl 4,5,6,7-tetrahydro benzimidazole (the 5HT antagonist 2, the structural formula 2), 1-methyl-N-(endo-9-methyl-9-azabicyclo [3,3,1] ****- 3-yl)-H-indole- 3-carboxamide (the 5HT antagonist 3, the structural formula 3), 2,3 - Dihydro-9-methyl-3-[(2-methylimidazole 1-yl) methyl]-4H-carbazole 4-one (the 5HT antagonist 4, the structural formula 4), The skin external preparations according to claim 1 which are one or more sorts chosen from 1H, 3-[2-[4-(4-fluorobenzoyl)-1-piperazinyl] ethyl]-2 and 4[3H] quinazoline dione (the 5HT antagonist 5, the structural formula 5), or those salts that are permitted physiologically.

[Formula 1]



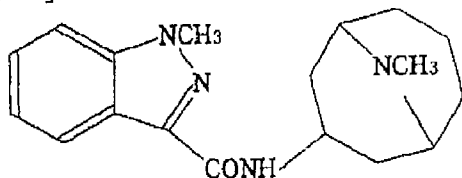
構造式 1

[Formula 2]



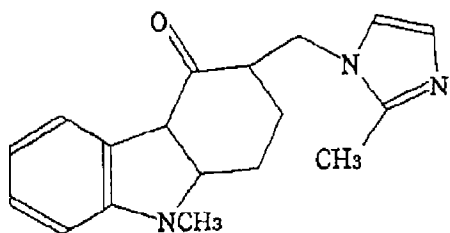
構造式 2

[Formula 3]



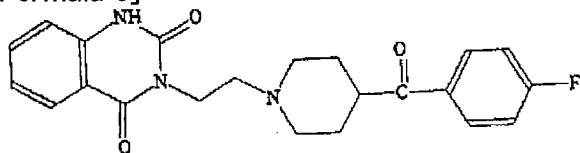
構造式 3

[Formula 4]



構造式 4

[Formula 5]



構造式 5

[Claim 3]The skin external preparations according to claim 1 or 2 whose content of low chain length alcohol is 1 to 90 % of the weight.

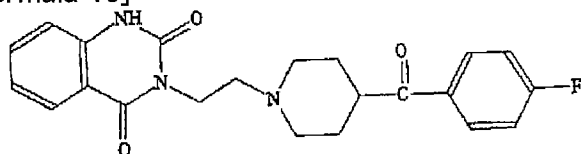
[Claim 4]The skin external preparations according to any one of claims 1 to 3 low chain length alcohol is [external preparations] in any of ethanol, isopropanol, and normalpropanol.

[Claim 5]The skin external preparations according to any one of claims 1 to 4 whose content of a 5-hydroxytryptamine antagonist or its salt is 0.01 to 1 % of the weight.

[Translation done.]

[0010]

[Formula 10]



構造式 5

[0011]Although it is a salt of these compounds, if it approves physiologically, there is no limitation in particular, for example, organic acid salt, such as mineral acid salt, such as chloride, nitric acid, sulfuric acid, and phosphoric acid, citrate, and oxalic acid, etc. can be illustrated, but a mineral-acid-salt division hydrochloride is the most preferred in respect of solubility or safety.

[0012](2) Low chain length alcohol used with skin external preparations of low chain length alcoholic this invention used with skin external preparations of this invention is expressed to following general formula (I). These alcohol has the operation which promotes percutaneous absorption of 5-hydroxytryptamine which is an active principle of the above-mentioned skin external preparations. These alcohol may merely use a kind, and two or more sorts may be mixed and it may use it. Things desirable among these alcohol are ethanol, isopropanol, and normalpropanol. Each of these is generally used with skin external preparations. These acquisition is easy from these being marketed.

[0013]

[Formula 12](However, R1 expresses here the alkyl group which may be carrying out branching of a hydrogen atom or the carbon numbers 1-4.)

[0014](3) Skin external preparations for an itch therapy of skin external-preparations this invention for an itch therapy of this invention are characterized by containing the above-mentioned 5-hydroxytryptamine antagonist and low chain length alcohol. In skin external preparations of this invention, an ingredient generally used with skin external preparations as an optional component in addition to these can also be contained. As this optional component, for example Hydrocarbon, such as vaseline and microcrystallin wax. Triglyceride, such as ester species, such as SAPOJI Tribase and jojoba oil, olive oil, and beef tallow. Alcohols, such as cetanol and cholesterol, fatty acid monoglyceride, Nonionic surface active agents, such as fatty acid polyoxyethylene ester and higher alcohol polyoxyethylene ether, Anionic surface active agents, such as SLS and sulfosuccinate, an antiseptic, an ultraviolet ray absorbent, an anti-oxidant, a pH regulator, a coloring agent, an odor control agent, a water soluble polymer, polyhydric alcohol, a thickener, etc. are mentioned. It is also possible to add an antihistamine, an anti-inflammatory agent, a painkiller which have depressant action to the itch somewhat in skin external preparations of this invention.

[0015]Although it is the suitable content of a 5-hydroxytryptamine antagonist in skin external preparations of this invention, this converts one or more sorts chosen from the above-mentioned 5-hydroxytryptamine antagonist or its salt by total, and is 0.01 to 1 % of the weight. 0.05 to 0.5 % of the weight with an anti-itching operation as it is is preferred.

[0016]Although it is the content of desirable low chain length alcohol in skin external preparations of this invention, it is 5 to 90 % of the weight in which the solvent effect shows up. 10 to 50 % of the weight is preferred. It is because this has the remarkable percutaneous absorption promotion operation.

[0017]

[Example]Although an example is given to below and explanation is added to it about this invention in more detail, it is not necessary to say that this invention does not receive limitation in these examples at all.

[0018]Skin external preparations were created according to the formula of Example 1 - Table 1 of the example following of 3 combination. That is, heating stirring solubilization of the formula ingredient was carried out at 80 **, it cooled, and skin external preparations were obtained.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-217694

(43) 公開日 平成8年(1996)8月27日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 45/00			A 6 1 K 45/00	
31/415	A E D		31/415	A E D
31/435	A B F		31/435	A B F
31/505			31/505	
31/55	A D A		31/55	A D A
審査請求 未請求 請求項の数 5 F D (全 6 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願平7-44908

(22) 出願日 平成7年(1995)2月9日

(71) 出願人 000113470

ポーラ化成工業株式会社

静岡県静岡市弥生町6番48号

(72) 発明者 遠藤 正行

神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ
化成工業株式会社戸塚研究所内

(72) 発明者 鷺谷 広道

神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ
化成工業株式会社戸塚研究所内

(72) 発明者 佐藤 政博

神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ
化成工業株式会社戸塚研究所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗掻痒皮膚外用剤

(57) 【要約】

【構成】 5-ヒドロキシトリプタミン拮抗剤と低級アルコールを含有する子とを特徴とする掻痒症治療用の皮膚外用剤。

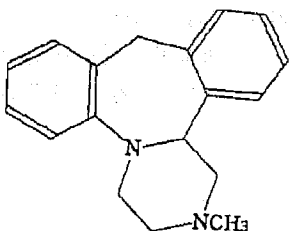
【効果】 本発明の皮膚外用剤は、低級アルコールにより効率的に5-HT拮抗剤を経皮吸収させるので、アトピー性皮膚炎などの従来の抗炎症剤の効きにくい掻痒症の治療に好適である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 5-ヒドロキシトリプタミン拮抗剤と低鎖長アルコールの1種以上を含有する事の特徴とする、掻痒症治療用の皮膚外用剤。

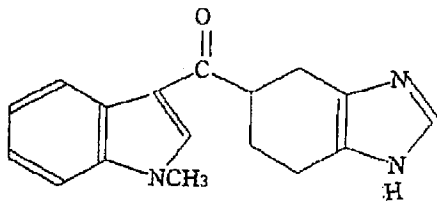
【請求項2】 5-ヒドロキシトリプタミン拮抗剤が1, 2, 3, 4, 10, 14b-ヘキサヒドロ-2-メチルジベンゾ[c, f]ピラジノ[1, 2-a]アゼピン(5HT拮抗剤1、構造式1)、1-メチルインドール-3-イルカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンズイミダゾール(5HT拮抗剤2、構造式2)、1-メチル-N-(endo-9-メチル-9-アザビシクロ[3, 3, 1]ノン-3-イル)-H-インドール-3-カルボキサミド(5HT拮抗剤3、構造式3)、2, 3-ジヒドロ-9-メチル-3-[(2-メチルイミダゾール-1-イル)メチル]-4H-カルバゾール-4-オン(5HT拮抗剤4、構造式4)、3-[2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペラジニル]エチル]-2, 4-[1H, 3H]キナゾリンジオン(5HT拮抗剤5、構造式5)又は生理的に許容されるそれらの塩から選ばれる1種以上である、請求項1記載の皮膚外用剤。

【化1】



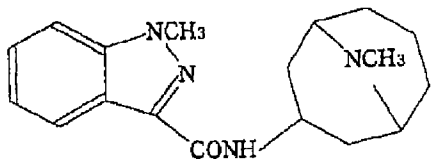
構造式1

【化2】



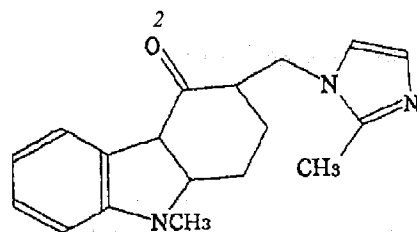
構造式2

【化3】



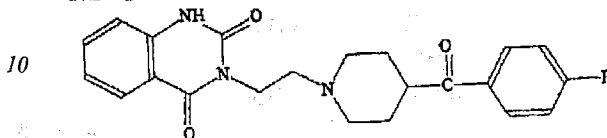
構造式3

【化4】



構造式4

【化5】



構造式5

【請求項3】 低鎖長アルコールの含有量が1~90重量%である、請求項1又は2記載の皮膚外用剤。

【請求項4】 低鎖長アルコールが、エタノール、イソプロパノール、ノルマルプロパノールの何れかである、請求項1~3の何れか一項に記載の皮膚外用剤。

【請求項5】 5-ヒドロキシトリプタミン拮抗剤又はその塩の含有量が0.01~1重量%である、請求項1~4の何れか一項に記載の皮膚外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、抗掻痒皮膚外用剤に関し、更に詳しくは、5-ヒドロキシトリプタミン拮抗剤と低鎖長アルコールの1種以上を含有する事の特徴とする、掻痒症治療用の皮膚外用剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 アトピー性皮膚炎に代表される掻痒症は、その発現機序が複雑で且つまだ解明されていない部分が多い。しかも、生活パターンの著しい変化の影響を受けてか、以前に比べて掻痒症の罹患者数は近年著しく多くなっている。しかしながら、その治療法に関しては、その発症機序が明かでない部分が多いため、確立していないし、炎症に対して効果の高い抗ヒスタミン剤やステロイド剤もアトピー性皮膚炎等には殆ど効果がない。即ち、アトピー性皮膚炎に代表される掻痒症に有効な皮膚外用剤の開発が待たれていた。

【0003】 一方、5-ヒドロキシトリプタミン拮抗剤は抗嘔吐作用、抗胃潰瘍作用、抗鬱作用、抗偏頭痛作用を有している事が知られているが、抗掻痒作用を有している事は知られていなかった。又、低鎖長アルコールとともに皮膚外用剤に配合すると優れた掻痒症の治療効果を有する事も知られていなかった。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 本発明はかかる状況に鑑みて為されたものであり、アトピー性皮膚炎に代表される、従来の薬物が有効でなかった、掻痒症の治療に有効な医薬品を提供する事を課題とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】

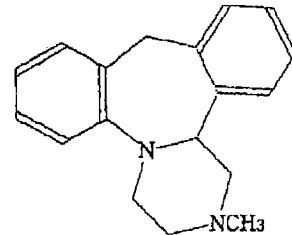
(1) 本発明に用いる5-ヒドロキシトリプタミン拮抗剤

本発明に用いる5-ヒドロキシトリプタミン拮抗剤又は生理的に許容されるそれらの塩からなる。5-ヒドロキシトリプタミン拮抗剤は、関与するレセプターの種類により、5HT₁、5HT₂、5HT₃、5HT₄の4種に分類されるが、本発明に用いる5-ヒドロキシトリプタミン拮抗剤としてはこれらの何れもが用いる事が可能である。これらの5-ヒドロキシトリプタミン拮抗剤の内好ましいものは、1, 2, 3, 4, 10, 14b-ヘキサヒドロ-2-メチルジベンゾ[c, f]ピラジノ[1, 2-a]アゼピン(5HT拮抗剤1、構造式1)、1-メチルインドール-3-イル-カルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンズイミダゾール(5HT拮抗剤2、構造式2)、1-メチル-N-(endo-9-メチル-9-アザビシクロ[3, 3, 1]ノン-3-イル)-H-インドール-3-カルボキサミド(5HT拮抗剤3、構造式3)、2, 3-ジヒドロ-9-メチル-3-[(2-メチルイミダゾール-1-イル)メチル]-4-H-カルバゾール-4-オン(5HT拮抗剤4、構造式4)、3-[2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペラジニル]エチル]-2, 4-[1H, 3H]キナゾリンジオン(5HT拮抗剤5、構造式5)である。これらの化合物は何れも既知の物質であり、1, 2, 3, 4, 10, 14b-ヘキサヒドロ-2-メチルジベンゾ[c, f]ピラジノ[1, 2-a]アゼピン、1-メチル-N-(endo-9-メチル-9-アザビシクロ[3, 3, 1]ノン-3-イル)-H-インドール-3-カルボキサミド、2, 3-ジヒドロ-9-メチル-3-[(2-メチルイミダゾール-1-イル)メチル]-4-H-カルバゾール-4-オン、3-[2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペラジニル]エチル]-2, 4-[1H, 3H]キナゾリンジオンの4化合物は既に抗鬱剤や抗嘔吐薬として市販されている。更にそれらの合成法は既に明らかになっており、その入手はたやすい。又、1-メチルインドール-3-イル-カルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンズイミダゾールの合成法も既に知られている。即ち、N, N-ジエチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンズイミダゾール-5-カルボキサミド・塩酸塩と、これと当量の1-メチルインドール、1.5倍当量のオキシ塩化リンを80℃で加熱攪拌し塩基性にした後溶媒抽出し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー及びODS等の通常のカラムで精製すれば容易に得られる。更にキラルカラムを用いることにより光学分割できる。塩は極性溶媒乃至は非極性溶媒中で相当する酸の溶液と混合し、再結晶させればたやすく得られる。ここで、5HT拮抗剤1は5HT₁の拮抗剤であり、5HT拮抗剤2、3、4は5HT₃の拮

抗剤であり、5HT拮抗剤5は5HT₂の拮抗剤である。後記に示す如く、これらの化合物が何れも掻痒症に有効である事より、5HTの拮抗剤であれば、レセプターの種類を問わない事が判る。従って、本発明の皮膚外用剤には、レセプターの種類を問わずに5HT拮抗剤を使用する事が可能である。

【0006】

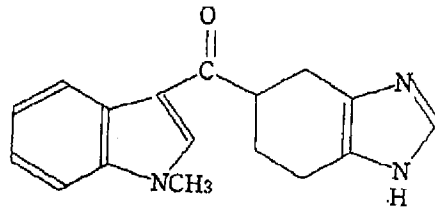
【化6】



構造式1

【0007】

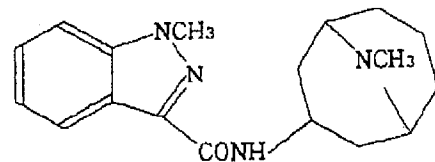
【化7】



構造式2

【0008】

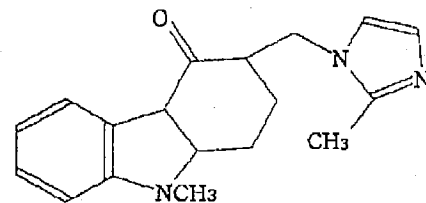
【化8】



構造式3

【0009】

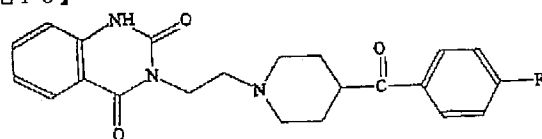
【化9】



構造式4

【0010】

【化10】



構造式5

【0011】これらの化合物の塩であるが、生理的に許

容されるものであれば特に限定はなく、例えば塩酸、硝酸、硫酸、燐酸等の鉱酸塩、クエン酸、シュウ酸等の有機酸塩等が例示できるが、溶解性や安全性の面で鉱酸塩取り分け塩酸塩がもっとも好ましい。

【0012】(2) 本発明の皮膚外用剤で用いられる低鎖長アルコール

本発明の皮膚外用剤で用いられる低鎖長アルコールは、下記一般式(1)に表される。これらのアルコールは上記皮膚外用剤の有効成分である、5-ヒドロキシトリプタミンの経皮吸収を促進する作用を有する。これらのアルコールはただ一種を用いても良いし、二種以上を混合して用いても良い。かかるアルコールの内では好ましい物は、エタノール、イソプロパノール、ノルマルプロパノールである。これらは何れも皮膚外用剤で一般的に用いられている。またこれらの入手は、これらが市販されている事から、たやすい。

【0013】

【化12】(但し、ここでR1は水素原子又は炭素数1~4の分岐をしていても良いアルキル基を表す。)

【0014】(3) 本発明の掻痒症治療用の皮膚外用剤
本発明の掻痒症治療用の皮膚外用剤は、上記5-ヒドロキシトリプタミン拮抗剤と低鎖長アルコールを含有する事を特徴とする。本発明の皮膚外用剤では、これら以外に任意成分として皮膚外用剤で一般的に用いられている成分も含有することが出来る。かかる任意成分としては、例えば、ワセリンやマイクロクリスタリンワックス等の炭化水素類、サポジトリベースやホホバ油等のエステル類、オリーブ油や牛脂等のトリグリセライド類、セタノールやコレステロール等のアルコール類、脂肪酸モノグリセライド、脂肪酸ポリオキシエチレンエステル、高級アルコールポリオキシエチレンエーテル等の非イオン界面活性剤、SLSやスルホコハク酸エステル等のアニオン界面活性剤、防腐剤、紫外線吸収剤、抗酸化剤、pH調節剤、着色料、賦香剤、水溶性高分子、多価アルコール、増粘剤等が挙げられる。更に本発明の皮膚外用剤では、多少なりとも掻痒症に対して抑制作用を有する、抗ヒスタミン剤や抗炎症剤、鎮痛剤等を添加する事も可能である。

【0015】本発明の皮膚外用剤に於ける5-ヒドロキシトリプタミン拮抗剤の好適な含有量であるが、これは上記の5-ヒドロキシトリプタミン拮抗剤又はその塩から選ばれる1種以上を総和で換算して、0.01~1重量%である。更に好ましいのは抗掻痒作用が如実な0.05~0.5重量%である。

【0016】本発明の皮膚外用剤に於ける好ましい低鎖長アルコールの含有量であるが、溶媒効果の現れる5~90重量%である。更に好ましいのは10~50重量%である。これは経皮吸収促進作用が著しいためである。

【0017】

【実施例】以下に実施例を挙げて更に詳しく本発明について説明を加えるが、本発明がこれら実施例に何等限定を受けない事は云うまでもない。

【0018】実施例1~3

配合例

下記の表1の処方に従って皮膚外用剤を作成した。即ち、処方成分を80℃に加熱攪拌可溶化し、冷却して皮膚外用剤を得た。

【0019】

【表1】

成分	実施例1	実施例2	実施例3
アジピン酸ジイソプロピル	10	10	20
エタノール	89.9	49.9	9.9
5HT拮抗剤3	0.1	0.1	0.1
1,3-ブタンジオール		40	70

【0020】実施例4

試験例

ddy雄性マウスを用いて、抗掻痒作用を検討した。即ち、マウスの背部に5-ヒドロキシトリプタミン(5HT)を30 μ g/50 μ l/site皮内注射して掻痒を惹起した。薬物投与群は5HT投与時に、実施例1~3の皮膚外用剤をパッチテスト用のパッチ絆創膏のリン布の部分に0.05ml含浸させ24時間クローズドパッチを行った。比較群1は5HT拮抗剤3の0.1%生理食塩水溶液を0.05mlをクローズドパッチし、比較例2では5HT投与時に5HT拮抗剤3の0.1%生理食塩水溶液を50 μ l皮内注射により投与した。コントロール群は薬物の生理食塩水溶液の代わりに生理食塩水のみを50 μ l皮内注射により投与した。投与後40分間動物のひっかき行動の回数を数えた。結果を表2に示す。これより本発明の皮膚外用剤は皮内投与及び単なる生理食塩水溶液のクローズドパッチ投与に比してひっかき行動の回数を優れて抑制しており、掻痒症に対して有効な製剤である事が判る。又、本発明の皮膚外用剤のクローズドパッチによる経皮投与に際して、炎症や浮腫の発生などの安全性上好ましくない反応は全く呈さなかった。従って、本発明の皮膚外用剤は安全性にも優れる事が判る。更に本発明の皮膚外用剤同士を比較してみると、低鎖長アルコールであるエタノールの量が増えるにしたがって、抑制作用も増加している事が判る。

【0021】

【表2】

	実施例1	実施例2	実施例3	比較例1	比較例2	コントロール
ひっかき回数	94	89	52	102	181	252

【0022】実施例5～8

*た。

配合例

【0023】

表3に示す様に、実施例3の処方に準じて、5HT拮抗

【表3】

剤1、2、4、5についても皮膚外用剤を同様に作成し*10

成分	実施例5	実施例6	実施例7	実施例8
アジピン酸ジイソプロピル	10	10	10	10
エタノール	9.9	9.9	9.9	9.9
5HT拮抗剤1	0.1			
5HT拮抗剤2		0.1		
5HT拮抗剤4			0.1	
5HT拮抗剤5				0.1
1,3-ブタンジオール	80	80	80	80

【0024】実施例9

※れの5HT拮抗剤も用いることが出来る事が明らかである。

試験例

実施例3、5、6、7、8の皮膚外用剤について、実施

【0025】

例4と同様に掻痒症に対する作用を検討した。結果を表

【表4】

4に示す。これより本発明の皮膚外用剤に於いては、何※

	実施例5	実施例6	実施例7	実施例8	実施例3	コントロール
ひっかき回数	104	102	99	103	56	242

【0026】実施例10～12

★【0027】

配合例

【表5】

上記実施例と同様に表5に示す皮膚外用剤を作成した。★

成分	実施例10	実施例11	実施例12
アジピン酸ジイソプロピル	10	10	10
イソプロパノール	9.9		4.5
ノルマルプロパノール		9.9	
エタノール			4.5
5HT拮抗剤3	0.1	0.1	0.1
1,3-ブタンジオール	80	80	80.9

【0028】実施例13

試験例

上記の試験例と同様に掻痒症に対する作用を、実施例1

0～12の皮膚外用剤について調べた。結果を表6に示

す。これより、低鎖長アルコールをイソプロパノール、ノルマルプロパノール、エタノールとイソプロパノールの等量混合物に変えても同様の効果が得られ、従って、低鎖長アルコールが一般的に同様の効果を与える事が期

待できる事が明らかになった。

【0029】

【表6】

	実施例10	実施例11	実施例12	コントロール
ひっかき回数	132	101	113	212

【0030】実施例14

使用テスト

実施例3の皮膚外用剤について、アトピー性皮膚炎に悩むパネラーを用いて、使用テストを行いアトピー性皮膚炎の改善度をアンケートにより求めた。比較例として、5HT拮抗剤3の0.1%水溶液を用い、コントロールとして実施例3の処方中の5HT拮抗剤3をエタノールに置き換えた物を用いた。結果を表7に示す。これより、使用テストの結果は、動物実験の結果を反映していた事が明かである。

【0031】

【表7】

	実施例3	比較例	コントロール
著しい改善	5	2	0
改善	3	3	0
やや改善	2	3	1
不変	0	2	9
悪化	0	0	0

【0032】

【発明の効果】本発明の皮膚外用剤は有効にアトピー性皮膚炎などの掻痒症を治療できる。

【化11】

R¹OH

一般式(1)

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁶

A61K 47/10

識別記号

庁内整理番号

F I

A61K 47/10

技術表示箇所

E

(72)発明者 磯 敏明

神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ
化成工業株式会社戸塚研究所内

(72)発明者 船山 宣夫

神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ
化成工業株式会社戸塚研究所内

(72)発明者 檜山 直樹

神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ
化成工業株式会社戸塚研究所内

(72)発明者 梅田 実菜子

神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ
化成工業株式会社戸塚研究所内